Aus der Universitätskinderklinik Basel – Vorsteher: Prof. Dr. A. Hottinger
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. M. Vest

Die Leukaemiefälle des Kinderspitals Basel 1949—1964.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt
CURT WALTHER
von Kirchlindach, Bern (Schweiz)

Muttenz 1967
Druck: K. Frommlet, Muttenz

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. A. Hottinger

Tag der Promotion 13. März 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DIE LEUKAEMIEFAELLE DES KINDERSPITALS BASEL 1949-1964

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenstellung der Leukämiefälle, die zwischen 1949 und 1964 im Basler Kinderspital beobachtet worden sind. Da die Fälle von 1965 und 1966 noch nicht alle abgeschlossen sind, wurden sie hier nicht einbezogen.

Die nachfolgenden Erhebungen und Schlüsse berücksichtigen Erkrankungsalter, Geschlechtsverteilung, anamnestische Angaben, erste Krankheitserscheinungen, klinische- und Laboratoriumsbefunde, klinischer Verlauf der Leukämien unter cytostatischer- und Steroidtherapie, Komplikationen wie die Meningosis leucaemica und abschliessend Behandlungsergebnisse.

MATERIAL

Anzahl der Eintritte 1949-1964

Jahr	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
Fälle	4	4	2	7	5	3	2	1	1	9	3	4	2	1	4	1

Einteilung der Leukämien

Die 53 untersuchten Leukämiefälle ergaben folgendes Bild:

- Akute lymphatische Leukämie : 37
- Akute myeloische Leukämie : 16 davon Myeloblasten : 12
  Promyelocyten: 4

Geschlechtsverteilung

Unter den 53 untersuchten Fällen befinden sich 29 Knaben
24 Mädchen

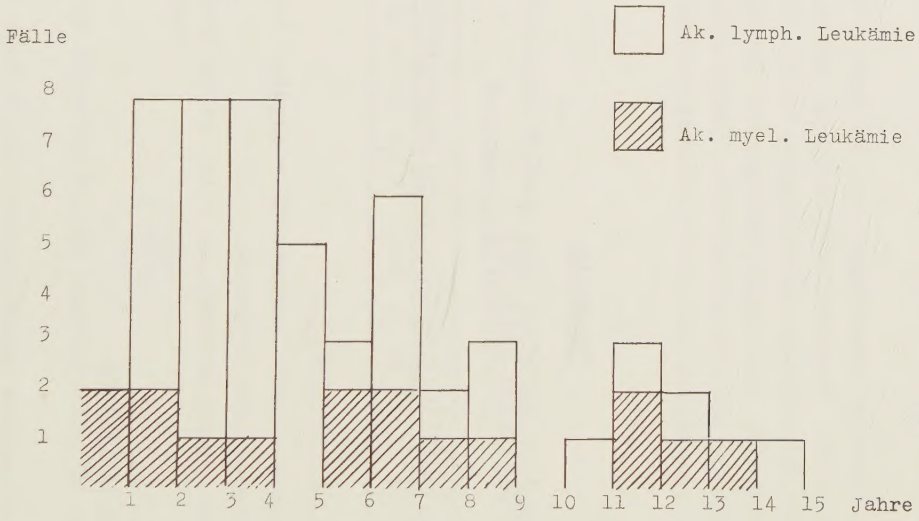
Für die einzelnen Leukämiearten ergibt sich folgendes Bild

- Akute lymphatische Leukämie : ♂ : 23 ♀ : 14
- Akute myeloische Leukämie : : 6 : 10

Altersverteilung

-Von den 53 Patienten erkrankten 29 zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr, also 54,7 % der Fälle. Der jüngste war bei der Spitaleinweisung 7 Monate, der älteste 15 Jahre alt (Abb. 1)

Abb.1 Altersverteilung und Art der Leukämiefälle



BEFUNDE

A. ANAMNESTISCHE ANGABEN

Es werden hier nur die 47 Kinder berücksichtigt, die bei Ersterkrankung im Basler Kinderspital hospitalisiert wurden.

1. Familienanamnese

In der Familienanamnese wurden folgende Krankheiten angetroffen:

Tuberkulose.....: in 5 Fällen
Allergosen.....: 5
Leukämie.....: 2
Nicht näher bekannte Blutkrankheiten.: 2
Diabetes.....: 1

An Leukämie erkrankten : - Die Grossmutter mütterlicherseits (akute lymphatische Leukämie)
- Eine 5-jährige Cousine (Monoblastenleukämie)

2. Initialsymptome

Tabelle 2

Anamnestische Angaben	Fälle	%
Fieber	33	70%
Blässe	32	69%
Appetitlosigkeit	32	69%
Müdigkeit	30	64%
Lymphknotenschwellung	15	30%
Subkutane Blutungen	14	29%
Husten	13	27%
Erbrechen	8	17%
Nasenbluten	7	15%
Bauchschmerzen	7	15%
Knochenschmerzen	7	15%
Gelenkschmerzen	7	15%
Gewichtsabnahme	7	15%
Schnupfen	6	13%
Unruhe, Nervosität	6	13%
Milzschwellung	6	13%
Halsschmerzen	5	10%
Durchfall	4	8%
Leberschwellung	2	4%
Kopfschmerzen	2	4%
Geschwollene Augenlider	2	4%
Hautinfiltrate	1	2%

3. Auftreten der ersten Symptome

Die Tabelle 3 gibt die Dauer der ersten Symptome bis zum Einweisungsdatum bei den verschiedenen Leukämieformen an.

Tabelle 3

Dauer	Ak. lymphatische Leukämie	Ak. myeloische Leukämie
0 - 2 Wo	9	2
2 Wo - 1 Mt	9	5
1 Mt - 2 Mt	7	2
2 Mt - 3 Mt	4	2
3 Mt - 6 Mt	4	1
6 Mt - 1 Jh	1	1

4. Einweisungsdiagnose:

Verdacht auf Leukämie	15
Leukämie	12
Anämie	8
Verdacht auf Agranulocytose	2
Erythroblastose	1
Purpura	1
Koagulopathie	1
Panmyelopathie	1
Halslymphome zur Abklärung	1
Pancreatitis	1
Rheumatische Affektion	1
Herzinsuffizienz	1
Exsikkose und Septikämie	1
Dyspepsie & Laryngitis acuta	1

Aus dieser Aufstellung geht hervor, dass die Einweisungsdiagnose, bzw. Verdachtsdiagnose in ca. 57 % der Fälle gestellt wurde [6].

B. KLINISCHE BEFUNDE beim Eintritt

1. Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Es wurden nur die 47 erstaufgenommenen Kinder berücksichtigt.

Tabelle 4

Klinische Symptome	Fälle	%
Lymphknotenschwellung	43	90 %
Anaemie	39	83 %
Leberschwellung	32	68 %
Milzschwellung	32	68 %
Fieber	28	60 %
Blutungen	24	50 %
Systolisches Herzgeräusch	23	49 %
Lungenveränderungen	5	10 %
Meningismus	3	6 %
Hautinfiltrate	1	2 %
Ulcerationen	1	2 %
Gelenkschmerzen	1	2 %

2. Blutbild

In den folgenden vier Tabellen werden nur 46 Kinder berücksichtigt. Ein Kind kam zwei Stunden nach der Aufnahme ad exitum. (Fall 45)

a. Haemoglobinwerte bei der Aufnahme (in g %)

Tabelle 5

Leukämieart	1,5-2,9	-4,4	-5,8	-7,3	-8,8	-10,2	-14,6
Ak. lymphatische Leukämie	4	5	8	5	4	5	2
Ak. myeloische Leukämie	1	2	3	2	4	1	

b. Erythrocytenwerte bei der Aufnahme

Tabelle 6

Leukämieart	<1 Mill	1-2 Mill	2-3 Mill	3-4 Mill	4-5 Mill
Ak. lymphatische Leukämie	3	13	9	5	3
Ak. myeloische Leukämie	2	3	5	3	

c. Leukocytenzahl bei der Aufnahme

Tabelle 7

Leukämieart	< 3000	3000 -6000	6000 -10000	10000 -50000	50000 -100000	100000 -600000
Ak. lymphatische Leukämie	11	5	4	10	2	
Ak. myeloische Leukämie	5	1	1	3	2	2

d. Thrombocyten bei Eintritt

Tabelle 8

Leukämieart	< 10000	10000 -50000	50000 -100000	100000 -300000	über 300000
Ak. lymphatische Leukämie	8	12	6	7	
Ak. myeloische Leukämie	2	8	3		

3. Knochenmark: atypische Zellen (in %)

Bei 44 Kindern wurde kurz nach Eintritt eine Knochenmarkspunktion vorgenommen. Drei Kinder kamen vorzeitig ad exitum, ohne dass diese Untersuchung durchgeführt werden konnte (Fälle 20, 28, 45).

Tabelle 9

Leukämieart	< 20%	20-40%	40-60%	60-80%	80-100%
Ak. lymphatische Leukämie	4	1	2	4	22
Ak. myeloische Leukämie	2			2	7

C. KOMPLIKATIONEN

1. Infektionskrankheiten

Die folgenden Infektionskrankheiten wurden von den Kindern während ihrer Erkrankung durchgemacht und überwunden.

Angina	in 8 Fällen
Enteritis	6
Varizellen	4
Otitis media	4
Masern	3
Pertussis	2
Grippe	2
Bronchitis	2
Peritonitis	2
Pneumonie	1
Paratyphus	1
Appendicitis	1
Cystitis	1
Osteomyelitis	1

2. Soormykose

Bei 19 Kindern kam es zu einem Soorbefall. Vier Kinder kamen unter dem Bilde einer Soorsepsis ad exitum.

In Zusammenhang mit der Therapie lassen sich die 19 Fälle folgendermassen verteilen:

* Behandlung mit Steroiden unter Antibioticumschutz: 14 Fälle
* Behandlung mit Folsäureantagonisten + Antibiotica: 3
* Behandlung mit FSA ohne Antibiotica : 2

3. Staphylococcensepsis

Bei 4 Kindern kam es zu einer Staphylococcensepsis, die in 3 Fällen tödlich verlief.

4. Meningosis leucaemica

Bei 9 Kindern kam es zu Hirndrucksymptomen. Eine Meningosis leucaemica konnte aber nur in 5 Fällen (9,4 %) klinisch nachgewiesen werden (Somm 8 % [11])

a. Hirndrucksymptome mit klinisch nachgewiesener Meningosis.

Es handelt sich um 4 Fälle von akuter lymphatischer (No 11, 15, 32, 39) und um 1 Fall von akuter myeloischer Leukämie (47)

Beim Auftreten der Meningosis leucaemica hatte sich in 2 Fällen ein Rezidiv in der Peripherie und im Knochenmark angebahnt, während die übrigen 3 Fälle sich noch in klinischer Remission befanden.([13], [5])

Die ersten Symptome traten im Durchschnitt 322 Tage (101-466) nach Behandlungsbeginn auf. Es waren hauptsächlich:

Kopfschmerzen
Erbrechen
Bein- und Rückenschmerzen
Doppelsehen

Bei allen Fällen wurde folgender Befund erhoben:

- Stauungspapille beidseits
- Liquor: Druck erhöht, Eiweiss erhöht, Pandy leicht positiv, Zucker normal, Pleocytose: 1160 Zellen/mm3 im Durchschnitt (262-2112)

In 2 Fällen (11-32) kam es zu einer rezidivierenden Meningosis. Mit der steigenden Anzahl nahm die Intensität der Schübe ab. Die durchschnittliche Intervalldauer zwischen den einzelnen Schüben betrug 140 Tage (74-197).

Therapie: Entlastungspunktionen mit gleichzeitiger intrathekaler Injektion von:

Aminopterin 0,10-0,50 mg oder
Amethopterin 100-500 γ

Nach spätestens 3 Wochen, und mit durchschnittlich 3 Lumbalpunktionen pro Woche trat eine eindeutige Besserung auf.

Beim Fall No 15, (Exitum im September 1953), wurden nur Entlastungspunktionen vorgenommen, da zu dem Zeitpunkt die intrathekale Applikation von Folsäureantagonisten noch nicht durchgeführt wurde. Nach 7 Lumbalpunktionen innerhalb von 5 Wochen verschwand die Pleocytose; der erhöhte Liquordruck blieb jedoch bestehen.

b. Hirndrucksymptome ohne klinisch nachgewiesene Meningosis.

In 4 Fällen (29, 34, 48, 49) kam es zu Hirndrucksymptomen. Eine Meningosis leucaemica konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein Kind schlief unnatürlich viel, zeigte einen starken Meningismus und eine vorübergehende Parese beider Beine.

Die Untersuchung ergab:

- Stauungspapille beidseits
- Liquor: Druck erhöht, Eiweiss erhöht, Pandy stark positiv, Zucker erniedrigt, Pleocytose: 568 Zellen/mm3 .

Nach 8 Lumbalpunktionen mit jeweiliger intrathekaler Injektion von 100-200 γ Amethopterin intrathekal, normalisierte der Liquor sich wieder. Da jedoch in den beiden ersten Liquorfraktionen und auch im Stuhl einen cytopathogenen Effekt auf Menschen- und Affennierenzellen nachgewiesen werden konnte, musste die Diagnose Meningosis leucaemica fallen gelassen werden, und an eine Virusmeningitis unbekannter Genese gedacht werden.

Ein zweites Kind zeigte parallel zu einem Knochenmarkrezidiv beidseitige Stauungspapillen ohne sonstige Symptome. Eine Lumbalpunktion wurde nicht vorgenommen. 8 Tage nach dem Auftreten dieses Befundes wurden am Augenhintergrund kleine Aufhellungsherde beobachtet. Ob es sich dabei um leukämische Infiltrate handelte, konnte nicht abgeklärt werden. Bei der Sectio konnten keine Hinweise für eine Leukämie gefunden werden.

Bei einem dritten Kind wurden 3 Wochen vor dem Tode folgende Symptome beobachtet:

Kopfschmerzen
Erbrechen
Meningismus
Amaurose
Strabismus convergens
Dabei war jedoch der Liquor normal!

Ein viertes Kind zeigte 3 Tage vor dem Exitus einen typischen epileptiformen Anfall. Keine Stauungspapillen. Eine Lumbalpunktion wurde nicht vorgenommen. Auch hier ergab die Sectio keinen besonderen Befund.

1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

UEBERLEBENSZEIT

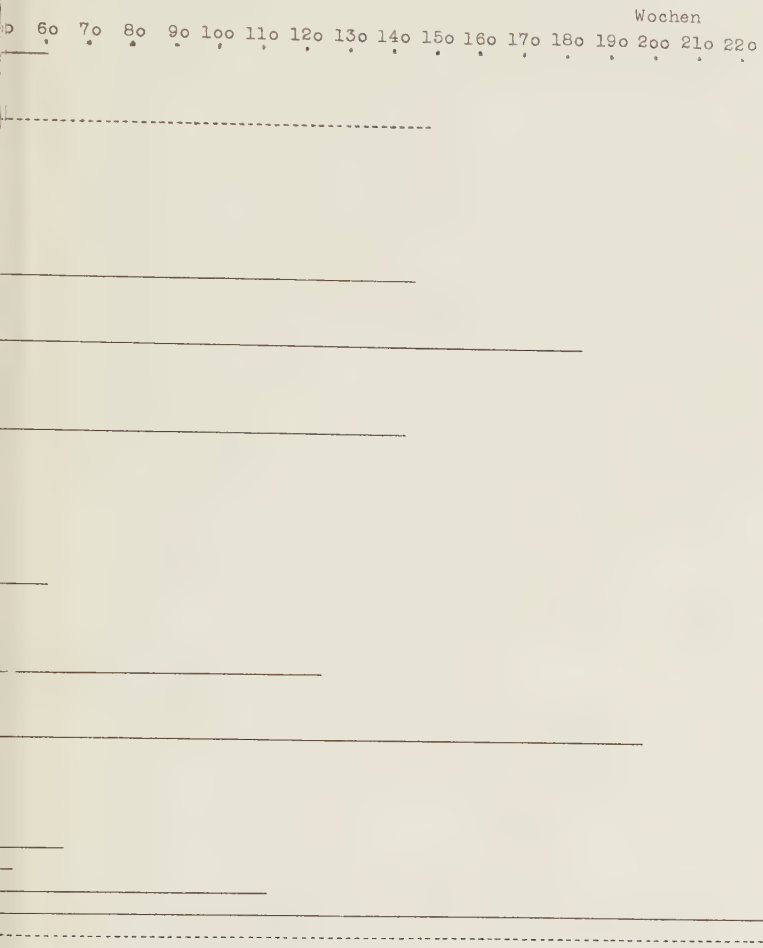


Abb. 2 (Anteile der unvollständigen Abb.

THERAPIE

Jahr

Nr. der Fälle

Transfusionen

Aminopterin

Diaminopteridin

Methotrexate

Purinethol

Cortison

Prednison

Prednisolon

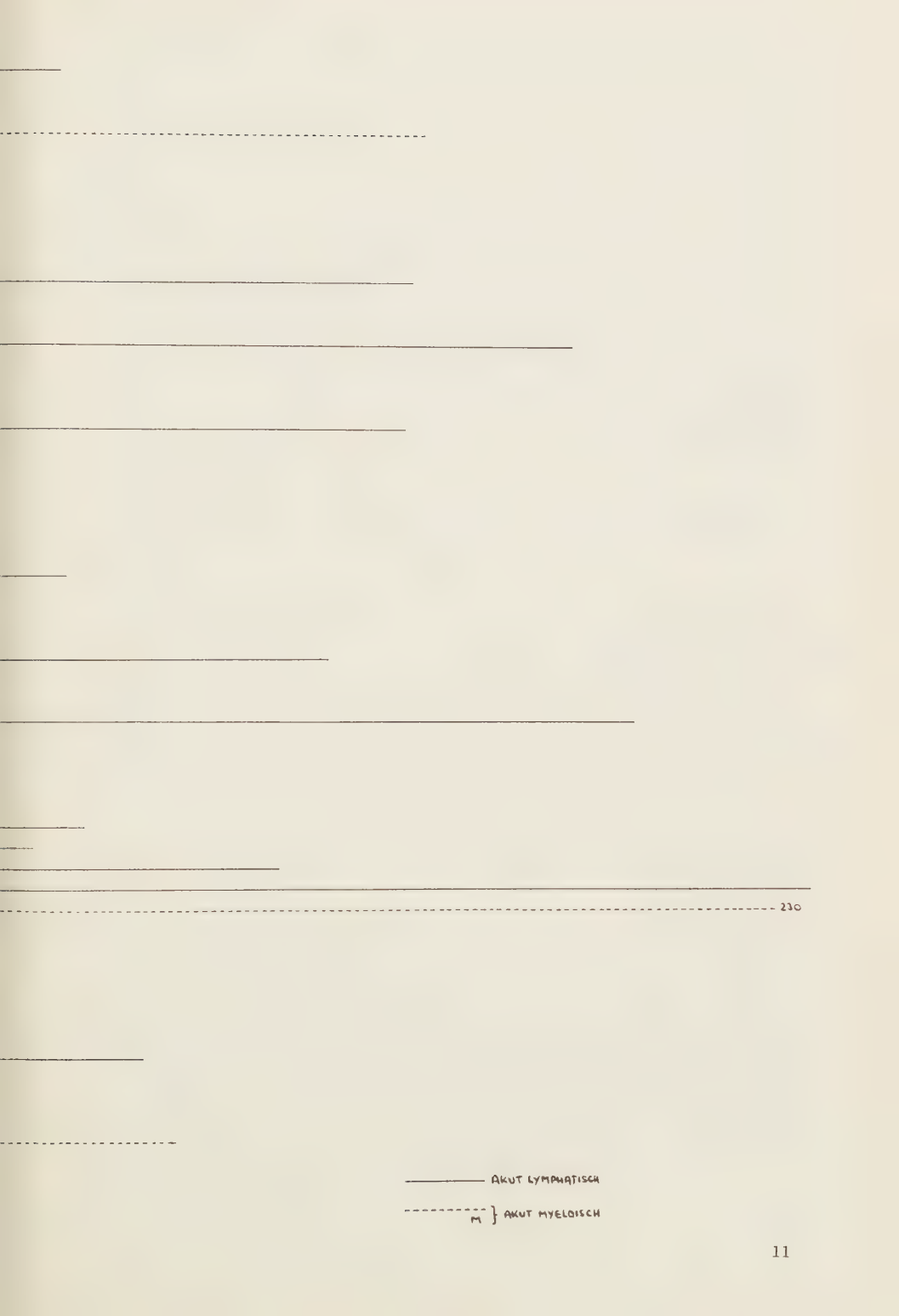
ACTH

Roentgen

Urethan

Myleran

Colcemid


230
AKUT LYMPHATISCH
M
AKUT MYELOISCH

D. TODESURSACHE

In dieser Aufstellung werden nur 51 Fälle berücksichtigt, da :

- 1 Kind zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestorben ist;
- in einem Falle die Eltern die Behandlung nach 9 Tagen abbrachen und das Kind nach Hause nahmen. Ausser dem Todesdatum liegen über diesen Fall keine Angaben vor.

Die unmittelbare Todesursachen waren folgende:

* Haemorrhagie: in 24 Fällen (19 autoptisch festgestellt) davon:

a) an Hirnblutung..... 10 Kinder, davon 7 autoptisch kontrolliert.

b) an inneren Blutungen.. 14 Kinder, davon 11 autoptisch kontrolliert

Thrombocytenzahl kurze Zeit vor dem Exitus:

bei a) in 4 Fällen: - 5000
in 3 Fällen: - 50000
in 3 Fällen: - keine Angaben

bei b) in 7 Fällen: - 5000
in 4 Fällen: - 50000
in 2 Fällen: 110000 und 125000
in 1 Fall : keine Angaben

* Entzündung: in 27 Fällen

davon:

- an Pneumonie.....: 14 Kinder
- an eitriger Peritonitis.....: 5
- an Soorsepsis.....: 4
- an Staphylococcensepsis.....: 3
- an Pyo- und Haematocephalus internus.: 1

Von diesen Befunden sind 20 bei der Autopsie erhoben worden.

BEHANDLUNG

Sämtliche 53 Fälle wurden hinsichtlich medikamentöser Therapie und Ueberlebenszeit berücksichtigt. Das Behandlungsschema wurde innerhalb des ausgewerteten Zeitraumes mehrfach modifiziert, jedoch können gewisse Richtlinien angegeben werden. Die Erstbehandlung wurde in den letzten Jahren meistens mit Steroiden, früher mit Folsäureantagonisten durchgeführt, gelegentlich wurden auch beide Mittel kombiniert. Als Dauertherapie zur Aufrechterhaltung der Remission wurde meistens dasselbe Medikament verwendet, das die Remission herbeigeführt hatte; bis 1957 wurde oft auf eine Intervallbehandlung verzichtet. Bei Rezidiv wurde in der Regel nochmals ein Versuch mit demselben Medikament wie bei der Erstbehandlung gemacht, manchmal wurden Steroide und Methotrexate verabreicht. [4] Bis Ende 1964 wurden in keinem Falle neuere Cytostatica wie z.B. Vincristinsulfat [7] oder eine Immunotherapie [10] angewendet.

1. Ueberlebensrate

Auf der Abbildung 2 werden alle Medikamente, die bei jedem einzelnen Fall verwendet wurden, aufgezeichnet und gleichzeitig für sämtliche 53 Patienten, also für die lymphatischen wie für die myeloischen Leukämien, die Ueberlebenszeit in Wochen graphisch dargestellt.

Ergebnisse:

- 28,3 % der Patienten sterben in den ersten 2 Monaten (Ueberlebensrate 71,7 %). Wenn aber nur die akut myeloischen berücksichtigt werden, erhalten wir eine Zahl von 37,5 %.
- 56,6 % der Patienten sterben innerhalb von 6 Monaten (Ueberlebensrate 43,4 %).
- Nach einem Jahr sind noch 28,3 % aller Patienten am Leben und 33,3 % der akut lymphatischen Fälle.
- Nach 2 Jahren sind noch 16,9 % der Patienten am Leben.
- Nach 3 und 4 Jahren sind es noch 7,5 bzw. 3,4 %.

Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, dass 1 Patient (M. Marc, Fall 40) seit 8 Jahren rezidivfrei ist und sich in guter Gesundheit befindet (Abb. 3)

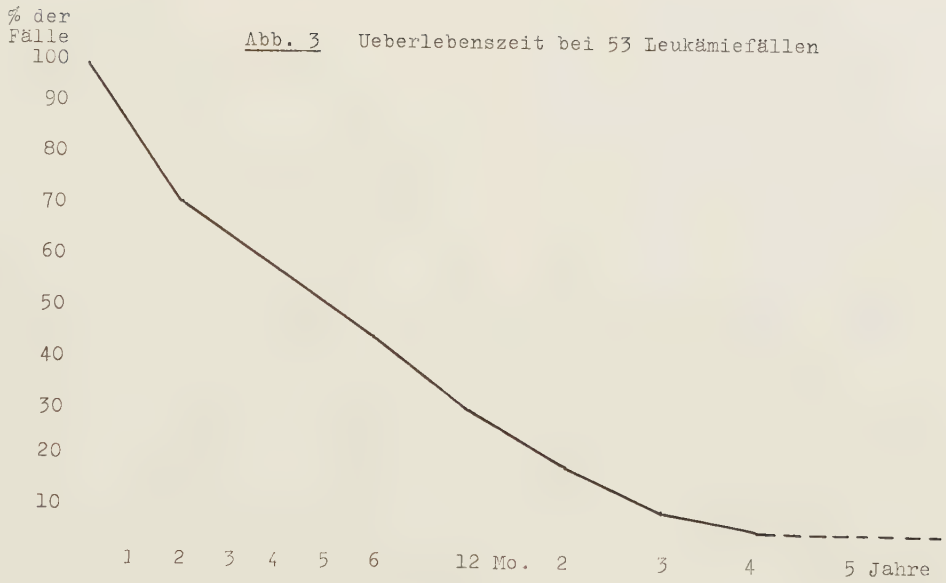


Abb. 3 Ueberlebenszeit bei 53 Leukämiefällen

2. Erstbehandlung

Bei der Besprechung der Erstbehandlung werden nur die Kinder berücksichtigt, die von Anfang an und während sämtlicher Rezidive im Kinderspital Basel behandelt wurden.

Nicht berücksichtigt wurden hier 10 Kinder, und zwar aus folgenden Gründen. 6 Kinder wurden als Rezidiv eingewiesen, nachdem sie vorher an anderen Spitälern hospitalisiert gewesen waren. Zwei dieser Kinder (4 und 10) waren noch mit Urethan, die vier anderen (24, 40, 41, 32) mit Methotrexate und Steroiden behandelt worden. Ein Kind starb 2 Stunden nach der Aufnahme (45). Ein Kind kam nach 3 Tagen plötzlich ad exitum, ohne dass die Diagnose einwandfrei hätte gestellt und die Therapie eingeleitet werden können. (Fall 28) Ein Kind wurde nach 4 Tagen auf Wunsch der Eltern in ein auswärtiges Spital verlegt (2). In einem Fall (3) unterbrachen die Eltern die Behandlung nach 9 Tagen und nahmen das Kind nach Hause, wo es später jedoch von der Hausärztin mit Aminopterin weiterbehandelt werden konnte.

Die Behandlung wurde wie folgt eingeleitet:

- In 21 Fällen, Beginn der Behandlung mit Aminopterin oder Methotrexate (der letzte Fall im Jahre 1955)
- In 16 Fällen, Beginn der Therapie mit Corticoiden.
- In 4 Fällen mit einer Kombination von Folsäureantagonisten, Corticoiden und Purinethol.
- In 2 Fällen mit Purinethol allein.

3. Remissionen

In dieser Arbeit ist der Begriff der Remission weitgefasst. Sowohl vollständige Normalisierung von Blutbild und Knochenmark (Totalremission) wie auch klinische und haematologische Besserung bei Persistieren von pathologischen Zellen im Knochenmark wurden als Remission betrachtet. [3]

Von 43 starben 17 Patienten, ohne dass man bei ihnen eine Remission erzielen konnte (39,5 %)

Bei 26 Patienten kam es zu einer oder mehreren Remissionen, d.h. in 60,5 % aller Fälle.

Bei 5 Patienten konnte man 4 oder 5 Remissionen erzielen, alle 5 waren Fälle von akut lymphatischer Leukämie.

Insgesamt in 13 Fällen kam es zu einer 2. Remission, d.h. in 30,2 % der behandelten Patienten.

Nebenwirkungen der Therapie

Aminopterin

29 Kinder wurden mit Aminopterin behandelt.

Dosierung: Säugling, Kleinkind } 0,25-1,00 mg/die

Kind: 0,50-1,00 mg/die

In 3 Fällen war das Aminopterin wirkungslos (Fälle 12, 30, 38)

In 18 Fällen traten Nebenwirkungen auf. Darunter fallen alle Fälle, die mit einer Dosis von 1,00 mg/die behandelt wurden. Es kam zu:

Stomatitis aphtosa
Stomatitis ulcerosa
Gingivitis, Cheilitis
Thrombopenie
Leucopenie
Pancytopenie
Anaemie
Erbrechen
Exanthem
Fieber

Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zum Auftreten von Nebenwirkungen betrug:

- bei Dosen von 0,50 mg/die: 18 Tage
- bei Dosen von 1,00 mg/die: 10 Tage

Methotrexate

17 Kinder wurden mit Methotrexate behandelt.

Dosierung: Säugling, Kleinkind } 1,25-2,50 mg/die

Kind: 1,50-5,00 mg/die

In 11 Fällen kam es zu Nebenwirkungen. Sämtliche Fälle erhielten mehr als 1,25 mg/die. Dosis: 1,85-5,00 mg/die. Es kam zu:den gleichen Nebenwirkungen wie bei der Therapie mit Aminopterin.

In 3 Fällen konnte das Methotrexate während einer durchschnittlichen Dauer von 21 Wochen (12-27) ohne Nebenwirkungen verabreicht werden.

Purinethol·

20 Kinder wurden mit Purinethol behandelt.

Dosierung: 2,5 mg/kg/die.

In 4 Fällen war das Purinethol wirkungslos (Fälle No 19, 26, 46, 51). In 4 Fällen kam es zu Nebenwirkungen (Fälle No 18, 47, 49, 50).

Bei einem Kinde kam es zu Fieber, das wahrscheinlich durch den erhöhten Zelluntergang verursacht wurde.

Bei einem zweiten Kinde trat eine Stomatitis ulcerosa auf.

Bei zwei weiteren Kindern traten die Nebenwirkungen gehäuft auf. Es kam zu:

Stomatitis aphtosa et ulcerosa

Leucopenie, Thrombopenie, einerseits;

Colipyurie

Fieber und Erythrodermie andererseits.

J. Louis stellte fest, dass bei Purinetholtherapie nicht selten einen Ikterus auftrat [9] . Wir konnten jedoch bei keinem unserer Fälle eine Gelbsucht beobachten.

Corticoide

34 Kinder wurden mit Corticoiden behandelt.

Dosierung: Cortison: 4-8 mg/kg

Prednison, Prednisolon } 1,5-4 mg/kg

In 6 Fällen waren die Corticoide wirkungslos (Fälle No 4, 13, 26, 31, 49, 51).

In 5 Fällen (29,36, 38, 42, 47) kam es zu eigentlichen Nebenwirkungen, die jedoch nur in einem Fall (42) zur Absetzung des Mittels führten. Das unter Deltahydrocortison stehende Kind bekam die Varizellen, die sich unter einer stark ödematösen, haemorrhagisch-exsudativen Form präsentierten.

In den restlichen Fällen kamen folgende Nebenwirkungen vor:

- Steroiddiabetes
- Massiver Temperaturabfall
- Fragliche hyperthyme Psychose

Bei 11 Kindern kam es zu einem cushingoiden Habitus.

Intervallbehandlung

Es kam im Ganzen zu 52 Spitalentlassungen, die mit einer Besserung des Zustandes einhergingen. In 17 Intervallen wurde nicht weiterbehandelt. In 35 Intervallen wurde weiterbehandelt. Nur in 5 Fällen wurde im Intervall das Medikament gewechselt; in den restlichen Fällen wurde mit einem der Medikamente, die schon während der Therapie verabreicht worden waren, weiterbehandelt. Als Vergleich für die Intervalldauer mit und ohne Therapie soll die Tabelle 10 dienen.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Intervalldauer mit Behandlung in den meisten Fällen beträchtlich grösser ist als ohne. Die besten Resultate scheinen die Folsäureantagonisten oder FSA kombiniert mit Steroiden zu ergeben. [2]

Tabelle 10

Vorhergehende Behandlung	Intervall	Ohne Behandlung		Mit Behandlung	
		Fälle	Dauer (Tage)	Fälle	Dauer (Tage)
FSA	1.	3	49 (12-75)	7	136(13-356)
Steroide	1.	1	89	4	60 (7-154)
FSA + Ster. FSA + Pur.+Ster	1.	3	25 (7-48)	6	144(67-228)
FSA	2.	2	57 (15,98)	3	106,52-162)
Steroide FSA + Ster. FSA + Pur. FSA + Pur.+Ster Pur.+ Ster.	2.	1	33	6	103(11-278)
FSA FSA + Ster. Purinethol Pur. + Ster.	3.	4	78 (23-173	4	79 (33-144)
Purinethol Pur. + Ster. FSA + Ster.	4.	2	184(139,228	3	244(38-420)
FSA + Pur.+Ster. Pur + Ster.	5.	1	163	2	116(123,88)

FSA = Folsäureantag., Pur = Purinethol, Ster = Steroide

DISKUSSION

Die Häufigkeit der Erstremissionen ergibt bei unserem Krankengut 60,5 %. Dieser Wert liegt etwas tiefer als bei anderen Autoren. J. Bernard untersuchte z.B. 300 Kinder und Erwachsene mit lymphatischer und myeloischer Leukämie während einer fünfjährigen Periode (1956-1960). Für die ersten 16 Lebensjahren erhält Bernard eine Remissionsrate von 30 - 66 %, bzw. 66 % im Alter von 0-4 Jahren, 60 % von 5-8 Jahren, 30 % von 9-12 Jahren, 43 % von 13-16 Jahren. Es handelt sich hier nur um komplette Remissionen! 1

Aus den gleichen Jahren finden Thompson und Walker bei einem Krankengut von 50 Kinder im Alter von 5 Wochen bis 15 Jahren folgende Zahlen: Gesamtremissionsrate von 77 %, wobei bemerkt sei, dass bei diesen Autoren verschiedene Fälle, die aus irgendwelchen Gründen nicht behandelt werden konnten, nicht berücksichtigt wurden. [14]

Unsere ungünstigere Ergebnisse sind zum Teil dadurch erklärbar, dass 18 Fälle aus den Jahren 1949-1954 stammen und diese fast ausschliesslich mit Aminopterin behandelt wurden.

Im Vergleich zu den Angaben von Hug liegen die Zahlen der Frühüberlebensrate für akut myeloische Leukämien bei uns günstiger; wir erhalten eine Ueberlebenszeit in den ersten 2 Monaten von 62,5 % gegenüber 35 % bei Hug. Nach 6 Monaten sind bei uns noch 25 % der Patienten am Leben gegenüber 14 % bei Hug. [8]

Nach 1 Jahr sind von den akut lymphatischen Leukämien noch 33,3 % am Leben, Zahl die mit derjenigen von Hug ungefähr übereinstimmt. (Hug 35 % [8])

Folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ueberlebenszeiten (in Monaten) von Patienten mit akut lymphatischer Leukämie bei verschiedenen Autoren.

Tabelle 11

	Thompson	Zuelzer	Hug	eigene
Mittlere Ueberlebenszeit	11	10,4	15,3	10,4
50% überleben			13,5	18,4
10% überleben		24,5	29,5	35,3

Der einzige jetzt noch überlebende Patient (Fall 40) ist nicht in diesen Zahlen einbezogen. Wird er mitberechnet, erhalten wir eine mittlere Ueberlebenszeit von 12,8 Monaten. Als 50- und 10 prozentige Ueberlebenszeit erhalten wir mit Einbeziehung des Falles 40, 23,4 bzw. 50,1 Monate. Diese Zahl findet ihre Erklärung in der Tatsache, dass nach 3 Jahren noch 7,5 % der Patienten am Leben sind und der oben erwähnte Fall seit 8 Jahren sich in Remission befindet.

Man beachte, dass Zuelzer's Resultat von 10,4 genau mit dem unsrigen übereinstimmt. Dieser Autor untersuchte 169 Kinder mit akut lymphatischer Leukämie über eine Zeitspanne von 10 Jahren (1950-1960). [15]

Hug erhält 15,3 Monate als mittlere Ueberlebenszeit, weil sich seine Zahlen nur auf die Resultate der sogenannten Dreimitteltherapiefälle beziehen, also eine gewisse Auswahl des Krankengutes darstellen. [8]

ZUSAMMENFASSUNG

Von 53 Leukämiefällen die zwischen 1949 und 1964 im Kinderspital Basel beobachtet wurden, waren ca. 70 % akute lymphatische, die übrigen 30 % myeloische Formen. Die Altersverteilung zeigt, dass ca. 55 % der Patienten in den ersten 4 Lebensjahren erkrankten, und dass diese vorwiegend akut lymphatische Leukämien waren. In der Familienanamnese kann festgestellt werden, dass 4 Angehörige an einer Blutkrankheit litten, wovon 2 an Leukämie. Symptome und klinische Befunde beim Eintritt werden analysiert. Bei der Besprechung der Komplikationen fällt der grosse Prozentsatz (36 %) der an Soor befallenen Kinder auf, wovon 4 unter dem Bilde einer Soorsepsis ad exitum kamen. Die meningosis leucaemica fand sich in 9,4 % der Fälle. Die Nebenwirkungen der Therapie werden erörtert und die Behandlungsresultate werden mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen. Die Remissionsrate (60,5 %) ist bei diesem Krankengut etwas tiefer als bei neueren Statistiken. Die mittlere Ueberlebenszeit (10,4 Mo.) liegt jedoch in der Grössenordnung der Vergleichszahlen. Die 10 prozentige Ueberlebenszeit (35,3 Mo.) ist auffallend hoch, weil 7,5 % der Patienten länger als 3 Jahre lebten, und ein Patient nach 8 Jahren noch am Leben ist.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard J., Boiron M., Levy J.P., Najean J., Seligmann M., Weil M.: Etude de la rémission complète des leucémies aiguës. Nouvelle Revue française d'hématologie 2, 195 (1962)
2. Bernard J.; Traitement des leucoses aiguës. Schw. med. Wschr. 90, 1177 (1960)
3. Bernard J.: Complete remissions in acute leukemia. Israel Journal of Medical Sciences Vol 1, No 6 (1965)
4. Bläker F. und Landbeck G.: Hochdosierte intermittierende Methotrexate-Therapie bei akuten Leukosen im Kindesalter Deutsche med. Wschr. 91, 245-249 (1966)
5. Gasser C.: Meningosis leucaemica. Schw. med. Wschr.90, 1193 (1960)
6. Gross R., Wildhack R., Steiner H.: Klinisch-statistische Uebersicht über 900 Leukosen. Deutsche med. Wschr. 83, 1979-1982 (1958)
7. Heyn Ruth M., Beatty E.C., Hammond D., Louis J., Pierce M. Murphy M.L., Severo N.: Vincristine in the treatment of acute leukemia in children. Pediatrics Vol 38, 1 (1966)
8. Hug I.: Die Leukämiefälle des Kinderspitals Zürich 1954-1963. Diss. Zürich 1965
9. Louis J., Sanford M.N., Mimarzi L.: Treatment of acute leukemia in children and adults. J.A.M.A. 107, 1913 (1958)
10. Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L., Cattan A., Schneider M., Schlumberger J.R.: Le traitement des leucémies aiguës, résultats actuels et perspectives. Schw. med. Wschr. 94, Nr 47 (1964)
11. Oehme J., Janssen W., Hagitte Ch.: Leukämie im Kindesalter. Abhandlungen aus dem Gebiete der praktischen Kinderheilkunde Band 4 (1958). Veb. Georg Thieme Leipzig.
12. Somm B.: Komplikationen der akuten Leukämie im Kindesalter unter kombinierter Steroid-Cytostatischer Therapie. Helv. paediatrica Acta Vol. 20, Fasc. 1
13. Sullivan M-P., Intracranial complications of leukemia in children. Pediatrics 20, 757-781 (1957)
14. Thompson R.B. and Walker W.: Study of 50 cases of acute leukemia in childhood. Brit. med. J. 1962, 1, 1165-1169
15. Zuelzer W.W. and Flatz G.: Acute childhood leukemia: a ten year study. Amer. J. Dis. Children 100, 886 (1960)